Lane Medical Library

Untersuchungen

über die

Abhängigkeit

des

Uebergangs in den Harn

von

der Verschiedenheit

der

Einverleibungsarten.

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doctorwürde

einer

hohen medicinischen Fakultät in Bern vorgelegt

von

Catharina Schumoff
aus St. Petersburg (Russland).

Von der Fakultät zum Drucke genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. **Valentin.**

Bern, 20. März 1877. *Der Dekan:* Prof. **Quincke.**

Bern, Buchdruckerei G. Michel, 1877.

Aus dem chemischen Laboratorium des Herrn Prof. Dr. G. Valentin in Bern.

Untersuchungen

über die

Abhängigkeit

des

Uebergangs in den Harn

von

der Verschiedenheit

der

Einverleibungsarten.

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doctorwürde

einer

hohen medicinischen Fakultät in Bern vorgelegt

von

Catharina Schumoff

aus St. Petersburg (Russland).

Von der Fakultät zum Drucke genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. **Valentin.**

Bern, 20. März 1877. *Der Dekan:* Prof. **Quincke.**

Bern, Buchdruckerei G. Michel, 1877.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153505_0032

Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ueberganges in den Harn von der Verschiedenheit der Einverleibungsarten.

Diese Arbeit hat zum Zwecke, die Zeit zu bestimmen, nach welcher einzelne Alkaloide und Glycoside, die wir näher angeben werden, bei verschiedenartiger Einverleibung im Harn erscheinen. Es wurde gleichzeitig die Zeit bestimmt, in welcher diese Stoffe vollständig ausgeschieden sind, d. h. die, zu welcher deren Gegenwart im Harne nicht mehr nachgewiesen werden könnte. Ich suchte noch den Einfluss zu verfolgen, welcher die Verdauung auf die Raschheit der Ausscheidung dieser Stoffe durch den Harn ausüben kann.

Die Untersuchung umfasst nur diejenigen Alkaloide und Glycoside, deren Uebergang in den Harn unzweifelhaft bewiesen ist, nur mit Ausnahme von Apomorphium, wie: Strychnin, Brucin, Veratrin, Salicin und Amygdalin. Das Blutlaugensalz ist hier einer Prüfung unterzogen, nur, um damit die Uebergangsfähigkeit der oben erwähnten Körper in den Harn zu vergleichen.

Ein Zweifel, der bei allen Alkaloiden und Glycosiden störend eingreift, trübt uns die Allgemeinheit der Ergebnisse nicht.

Viele jener Körper lassen sich in dem Harne erst dann erkennen, wenn sie in grösserer Menge oder in kristallisirbarer Form enthalten sind. Die Reagentien verlassen uns dagegen,

sowie eine jener beiden Bedingungen, oder beide mangeln. Gebe ich die Zeit des ersten und des letzten Erscheinens im Harn, wie ich sie durch meine Versuche bestimmt habe, an, so gilt dieses immer unter der Einschränkung, dass das Vorkommen, bei welchem die Reagentien uns verlassen, ausgeschlossen bleibt.

Ich stellte meine Versuche an Kaninchen an. So einfach sich sonst die Verhältnisse in dieser Thierart gestalten, so bieten sie doch den Nachtheil dar, dass genügende Untersuchungen über die Aufnahme und den Uebergang vom Magen aus unmöglich werden, weil dieser stets mit Nahrungsmassen der verschiedensten Art gefüllt ist und daher nur sehr unsichere Ergebnisse liefern kann.

Das Kaninchen wurde vor jedem Versuche gewogen, und die Blase mittelst eines Katheters bald darauf möglichst vollständig entleert. Das Kaninchen ward zu diesem Zwecke auf einem Brette fest gebunden und so bis Ende des Versuches liegen gelassen. Der Harn wurde jedesmal unmittelbar nach der Entleerung untersucht. Seine Reaction erschien gewöhnlich alkalisch, zuweilen neutral, und nur selten sauer. Er besass eine dunkelgelbe Farbe und zeigte eine Trübung, die nach einem Zusatze von Säuren verschwand, indem sich zugleich Kohlensäure entwickelte. Der Niederschlag rührte von kohlensaurem Kalk ganz oder theilweise her.

Der in die Blase eingeführte Katheter blieb in ihr bis sich die ersten charakteristischen Spuren des eingeführten Körpers in dem Harne mit Sicherheit nachweisen liessen. Die einzelnen Substanzen wurden auf verschiedenen Wegen beigebracht; unter die Haut an mannigfachen Körperstellen; in die Brusthöhle an der unteren Grenze der Lungen. Ich machte eine Einspritzung oberhalb des poupartschen Bandes, um die Lösnng in die Bauchhöhle einzuführen. Drei bis fünf Tropfen wurden mittelst der Pravaz'schen Spritze in den Bindehautsack gebracht. Ein Katheter diente zur Einführung in den Magen

oder in den Mastdarm. Ich spritzte endlich noch die Lösung unmittelbar in das Blut ein. Hiezu diente mir eine der Drossel- oder Schennelvenen. Die Substanzen wurden theils als solche, theils in Form von Salzen, immer aber in neutraler wässeriger Lösung angewendet. Die Menge der eingeführten Masse liess sich mittelst der gebrauchten graduirten Pravaz'schen Spritze von bestimmtem Inhalt (1,0 Grm.) berechnen.

Zur Entdeckung der benutzten Substanzen im Harn habe ich bald physiologische Versuche an Fröschen und bald chemische Reactionen angewendet je nach dem das eine oder das andere Verfahren zuverlässiger erschien. Ich prüfte immer in dieser Hinsicht den Harn und zwar in Zeiträumen von 2 bis 5 Minuten, wenn der Körper in das Blut und nach je 10 bis 30 Minuten, wenn er auf irgend eine andere Weise eingeführt worden war. Die Substanzen, deren Uebergang in den Harn des Kaninchens zu untersuchen waren, wurden zuerst auf ihre physiologische Wirkung beim Frosche durch mehrere Experimente geprüft. Ich suchte dabei die Minimalmenge zu bestimmen, welche noch eine physiologische Reaction hervorruft. Gleichzeitig wurde eine mit Harn versetzte Lösung zu Injectionen angewendet, um den Einfluss des Harnes auf die Intensität der Wirkung des eingeführten Giftes zu bestimmen. Der Harn des zu Experimenten bestimmten Kaninchens, welcher vor Einführung der Substanz gewonnen worden, diente in Quantitäten von 1 bis 1 ½ Spritzen zur Einführung unter die Haut des Rückens oder des Beines eines Frosches, nachdem er unter einer Glasglocke aufbewahrt worden. Ich wandte später, nach der Einführung der Substanz, den Harn des Kaninchens jedesmal zu dem bestimmten Zeitpunkte auf je einen anderen Frosch an. Es wurde nur auf diese Weise möglich, die Erscheinungen, welche der gewöhnliche Harn hervorruft, von denen, die den eingeführten Substanzen gehörten, zu sondern. Sobald die geprüfte Substanz im Harn erschien, wurde das Kaninchen befreit und die fortgesetzte Untersuchung des Urines fand in Interwallen von 2 bis 3 Stunden statt.

Die Ausscheidung des eingeführten Körpers wurde erst dann als vollständig angesehen, wenn der untersuchte Harn 24 Stunden nach dem letzten Nachweis der eingeführten Substanz nichts mehr entdecken liess.

Ich will nachträglich bemerken, dass ich grösstentheils mittelgrosse Frösche wählte, und dass ich die Injection nur mit unverändertem Harne vollführte, da ein durch Verdampfung concentrirter Harn eines nicht vergifteten Thieres in der Menge von 1,0 Gramm bis 2,0 Gramm das Thier tödtete (Frosch.)

Die Art des Nachweises der ausgeschiedenen Stoffe durch chemische Reagentien wird bei Gelegenheit der einzelnen Fälle besprochen werden.

Was die Art meiner Darstellung betrifft, so gebe ich zunächst die einschlägige Literatur bei jedem der geprüften Körper kurz an. Ich schildere hierauf die Versuche, die ich anstellte, um die kleinsten Mengen der betreffenden Substanz, die noch im Harne nachgewiesen werden können, zu bestimmen und erläutere hierauf deren Wirkungen. Ich gebe dann die Ausscheidungszeiten der einzelnen Körper bei gleicher und verschiedenartiger Einführung nach Minuten in tabellarischer Uebersicht. Die Ergebnisse der sämmtlichen Versuche wurden zur Erleichterung der Uebersicht in besonderen Tabellen, in welchen die Zeit vom Beginn und vom Ende der Ausscheidung in Minuten und Stunden angegeben worden, dargestellt. Ich habe endlich noch die mittleren Ausscheidungszeiten der verschiedenen Körper bei der Einführung derselben in verschiedene Gewebe in ihren relativen Werthen bestimmt, wenn die Ausscheidungszeit nach der Einführung in das Blut als Einheit genommen wurde.

Bevor ich zu spezieller Beschreibung meiner Versuche schreite, nehme ich hier Gelegenheit Herrn Perrenoud für die Bereitwilligkeit mit welcher er mir in meiner Arbeit besonders durch Lieferung chemischer Präparate mehrfach behülflich war, meinen Dank auszusprechen.

Blutlaugensalz.

Die Ausscheidung dieses Salzes ist schon so oft behandelt worden, dass es fast überflüssig scheint, die Frage von Neuem vorzunehmen. Ich beschränke mich daher darauf, zu erläutern, wie sich die Verhältnisse nach den verschiedenen Einverleibungsarten gestalten. Die Zeiten der Ausscheidung nach der Einführung durch den Mund wurden schon von Steheberger[1]) und von Eichsen [2]) an Knaben, die einen angeborenen Prolapsus-vesicae urinariæ inversae besassen, ermittelt. Viele andere Forscher stellten an Thieren fest, dass das Salz bei den verschiedenartigsten Einverleibungsarten in den Harn übertritt. Wöhler, [3]) sowie Tiedemann und Gmelin [4]) sahen dieses nach der Einführung in den Magen. Magendie [5]) nach der Einspritzung in das Blut. Emmert und Herring [6]) nach Jnjection in die Bauchhöhle. Stehberger fand, dass 60 Minuten nach der Einführung des Blutlaugensalzes der Harn mit Eisenchlorid einen Niederschlag von Berlinerblau giebt. Erichsen untersuchte den Einfluss der Magenverdauung auf die Zeit, nach welcher das Salz in dem Urin wieder erscheint. Es ergab sich dabei, dass der Uebergang in den Harn weit früher bei leerem, als bei gefülltem Magen stattfindet.

Ich brauchte für meine Versuche eine wässerige Lösung von 1 : 20 in Mengen von 0,005—0,05 Grm. Die Kaninchen scheinen das Salz ohne besondere Krankheitserscheinungen zu ertragen. Der Harn wurde mit dem Beginne der Ausscheidung des Blutlaugensalzes allmälig neutral und endlich sauer. Die ersten Spuren des Salzes verriethen sich im Urine dadurch, dass er eine grüne Färbung nach einem Zusatze von Eisenchlorid an-

---

[1]) *Stehberger*: Tiedemann u. Freviranus. Zeitschrift f. Physiologie. B. II. 1826.

[2]) *M. Erichsen*: In the London Medicalgazett. 1845, 8. S. 363.

[3]) *Wöhler*: Tiedemann u. Freviranus. Zeitschrift f. Physiologie. B. I. 1824.

[4]) *Tiedemann* und *Gmelin*: Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen in's Blut gelangen. Vers 6.

[5]) *Magendie*: Grundriss der Physiologie. B. II. p. 370.

[6]) *Emmert* und *Herring*: Deutsche Archiv. B. IV., S. 516.

nahm. Man erhielt allmälig einen um so grösseren Niederschlag von Berlinerblau, je mehr Eisenkaliumcyanur in den Urin übergetreten war. Das Grün kehrte zuletzt von Neuem wieder, bis endlich alle Reaction ausblieb. Die Ausscheidung dauert im Ganzen bis 10 Stunden.

Die folgende Vergleichstabelle bezieht sich auf den Beginn der Ausscheidung.

Ort der Einführung.	Zahl der Versuche.	Maximum.	Minimum.	Mittel.
Subcutane	9	78	10	24,7
Brusthöhle	8	27	16	19,5
Bauchhöhle	8	20	10	15,0
Conjunctiva	8	44	25	33,3
Blut	8	8	5	6,2

Es war mir nicht möglich, die Anwesenheit des Blutlaugensalzes im Harne nach der Einführung desselben in den Mastdarm nachzuweisen.

Die näheren Einzelnheiten sind in der am Ende dieser Abhandlung befindlichen Tabelle No. I verzeichnet.

Strychnin.

Max-Adam [1]) wies im Jahre 1857 nach, dass das Strychnin durch den Harn ausgeschieden wird. Gleichzeitig fanden Ridgers und Girwahrt [2]) das Strychnin in allen Organen und ebenso im Harne. Diese Angaben werden jedoch von Cloetta und Wan der Bary [3]) und Anderen bestritten. Diese Forscher konnten das Strychnin nirgends im Organismus finden. Sie wurden hiedurch zu der Annahme verleitet, dass sich das in den Organismus eingeführte Strychnin zersetzt oder unlösliche Verbindungen erzeugt. Gay, [4]) welcher die Ausscheidung des Strychnins durch den Harn nicht zugibt, fand dasselbe in der

[1]) Max-Adam. Leçons sur les substances toxiques et medicamenteuses. Paris 1857.

[2]) Journ. d. Chimi med. Juin 1857.

[3]) Archiv f. Pathol. Anatom. XXXV. 369.

[4]) Centralblatt f. medicinische Wissenschaft 1867, Nr. 4.

grauen Masse der Vorolsbrücke, des verlängerten Markes und des Rückenmarkes. Er beobachtete noch, dass es mit dem Speichel aus dem Körper auzgeschieden wurde.

Erst in neuerer Zeit brachten Tardieu [1]), Dragendorff [2]), Massing [3]) und Schultzen [4]) die Frage über den Austritt des Strychnins durch den Harn im Sinne Adam's zum Abschlusse.

Tardieu fand das Strychnin im Urine von Kranken, die er mit diesem Gifte behandelt hatte. Dragendorff sah in Thieren und in vergifteten Menschen, dass sich das Strychnin zuerst in der Leber anhäuft und später erst, zuweilen nach mehreren Tagen, allmälig durch den Harn ausgeschieden wird. Das gleiche beobachtete Massing an Hunden und Katzen. Schultzen wies das Strychnin im Urine eines mit Upas-Tieute-Gift Vergifteten nach. Ebenso fand Hamilton [5]) zwei Tage nach der Vergiftung das Strychnin im Harne.

In allen oben angeführten Fällen wurde der Nachweis durch direkte Darstellung des Alkaloid's aus dem Urine geliefert und zugleich die Otto'sche Farbenreaction in Anwendung gebracht.

Diese soll nach Massing so empfindlich sein, dass schon $^1/_{60000}$ Grm. Strychnin nachgewiesen werden könne.

Die grosse Empfänglichkeit der Frösche für das Strychnin gab mir ein Mittel an die Hand, die geringsten Spuren dieses Alkaloids auf einfache und leichte Weise in dem Harne zu entdecken. Durch diese Methode ist man im Stande 0,000001 Gramm nachzuweisen. Spritzt man 0,000001 Grm. strychninhaltigen Harn unter die Haut des Frosches, so geräth bald darauf das Versuchsthier in einen aufgeregten Zustand, dem Ruhe nach kurzer Zeit folgt. Drückt man aber 40 bis 50 Minuten nach der Injection, nachdem schon der Ruhezustand

[1]) Etude sur l'empoisonnement. Paris 1867. 916.

[2]) Pharm. Zeitschrift für Russland.

[3]) Beiträge f. d. Gericht. Chem. Nachweis des Strychin und Veratrin in thierischen Flüssigk. und Geweben. Dorpat. 1868.

[4]) Archiv f. Anat. Physiol. 1869. S. 498.

[5]) New-York. med. ret. March I. 1867.

eingetreten, die eine Hinter- oder Vorderzehe schwach zusammen, so springt der Frosch fort. Die Hinterfüsse bleiben meist noch nachträglich gestreckt. Einzelne Muskeln oder Muskelbündelchen zittern anhaltend. Die Beine werden erst nach längerer Zeit angezogen. Diese Erscheinungen zeigen sich deutlicher, wenn man vorher das Thier auf den Rücken gelegt hat. Kommt der Frosch wieder zur Ruhe, so liegt er mit angezogenen Schenkeln da. Bei jedem Reiz aber bekommt er klonische Krämpfe während 1 bis 2 Stunden und erholt sich endlich. Grössere Mengen mit 0,000002 Grm. Strychnin erzeugen die Geneigtheit zu tetanischen Reflexkrämpfen schon nach 25 bis 30 Minuten Der Frosch liegt nachher in der Ruhe meist gestreckt. Ein solcher Zustand kann 6 bis 7 Stunden dauern. Der Harn beeinträchtigt die Wirkung des Strychnins in keiner Weise.

Die Zeichen der Strychninvergiftung treten in Kaninchen je nach dem Orte der Einführung früher oder später auf. Das Thier wird unruhig; die Athmung und die Thätigkeit des Herzens gewinnen an Lebhaftigkeit, die Bauchmuskeln ziehen sich kräftig zusammen, man hört Zähneknirschen, die Muskeln der Beine zittern, sie werden bald von einem Anfalle von Starrkrampf ergriffen, der Kopf wird nach hinten gewendet, die Zähne zusammengepresst, das Athmen unterbrochen, die Pupille erweitert, die Ohren und die Beine sind kalt, die Harnausscheidung scheint aufgehoben.

Alle diese Zeichen können sich in sehr kurzer Zeit ausbilden. Eine Pause verhältnissmässiger Ruhe folgt nicht selten nach. Ist die Gabe tödtlich, so werden die Pausen kürzer, der Anfall wiederholt sich mit gleicher Heftigkeit und das Kaninchen unterliegt dem zweiten oder dritten Anfalle. Die Pausen verlängern sich bei kleinen nicht tödtenden Gaben. Die Anfälle werden allmälig schwächer und kürzer und das Thier erholt sich zuletzt vollständig. Bei sehr kleinen Mengen kommt es nicht zu ausgesprochenen Krämpfen. Die Erscheinungen be-

schränken sich auf eine etwas erhöhte Reflexempfindlichkeit, höchste Zusammenziehungen der Bauchmuskulatur und Zittern der Beine. Man bemerkt nur selten Peristaltic, während diese bei grossen Gaben nicht ausbleibt. Alle diese Erscheinungen pflegen in dem ersteren Falle nach $^3/_4$ bis einer Stunde verschwunden zu sein. Hat man das Strychnin auf die Bindehaut oder in den Sack derselben in der Menge von 1 bis 3 Tropfen einer Lösung von salpetersaurem Strychnin 1 : 60 eingebracht, so traten die Vergiftungssymptome schon nach 5 bis 20 Minuten ein; nur waren sie immer weniger intensiv als bei anderen Einverleibungsarten und dauerten länger. Durch den Mastdarm beigebracht dürfte das Strychnin nur selten eine Wirkung entfalten und auch in dem Harne war bei dieser Applicationsart kein Strychnin mit Sicherheit nachzuweisen.

Bevor wir die Resultate der Ausscheidung des Strychnins durch den Harn anführen, wollen wir noch einige Bemerkungen über die Methode, die wir beim Aufsuchen des Strychnins insbesondere im Harne befolgten, anführen. Der Urin, welcher bis zum Erscheinen des Strychnins aus der Harnblase abfloss, wurde gesammelt und auf Strychnin nach der Methode von Schultzen geprüft. (Reine Darstellung des Alkaloids und die Otto'sche Farbenreaction.) Ich erhielt jedes Mal negative Resultate, so dass es daher gestattet ist, anzunehmen, dass der Zeitpunkt, zu welchem das Strychnin im Harne auftritt, nur durch die physiologische Methode genau bestimmt wird.

Es fand sich auf diese Weise, dass das Strychnin, verschiedenartig einverleibt, in Lösung in Form des salpetersauren Salzes, nach verschiedenen Zeiträumen in dem Harne erscheint. Die folgende Tabelle drückt diese Zeitpunkte und deren Schwankungen bei der gleichen Einverleibungsart in Minuten aus.

Ort der Einführung	Zahl der Versuche.	Maximum.	Minimum.	Mittel.
Subcutan	6	360	220	306,6
Brusthöhle	6	230	140	203,3
Bauchhöhle.	6	230	155	201,6
Conjuctiva	8	140	60	95,0
Blut	8	8	4	5,8

In 40—57 Stunden nach der Einführung des Giftes ist die Ausscheidung vollendet. Die Gegenwart des Alkaloids im Harne lässt sich später in keinerlei Art nachweisen. Die Ausscheidung selbst geht nicht ununterbrochen vor sich. Zwischen dem ersten Erscheinen im Harne und den letzten Spuren wird oft Stunden lang strychninloser Harn, mit strychninhaltigem abwechselnd, bemerkt, so dass man nicht gleich auf eine vollständige Ausscheidung schliesen darf, wenn man in der einen oder andern Flüssigkeitsprobe kein Strychnin findet.

Und auch nicht jede strychninhaltige Harnmenge ruft gleich starke Vergiftungssymptome am Frosche hervor. Dieselben sind manchmal sehr gering, und beschränken sich auf einige Reflexkrämpfe, die einen mehr klonischen Charakter haben (Tabelle II).

Brucin.

Es ist bekannt, dass das Brucin ein steter Begleiter des Strychnins ist, und immer da angetroffen wird, wo das Strychnin vorkommt. Es stimmt ebenfalls mit ihm in seiner physiologischen Wirkung überein, nur besteht ein bedeutender Unterschied in Hinsicht auf die Stärke derselben. Nach Magendi soll das Brucin 10 Mal, nach Andral 24 Mal schwächer als das Strychnin wirken. Die Analogie des Brucins und Strychnins liess erwarten, dass sich die Ausscheidung des ersteren durch den Harn ähnlich dem Strychnin verhalten werde.

Ich stellte die Versuche in ähnlicher Weise, wie die des vorigen Abschnittes an. Verschieden starke Lösungen von Brucin wurden in das Zellgewebe in einer Menge von

0,01—0,015 Grm., in die Pleura in solcher von 0,006—0,012 Grm. (die letztere Dosis tödtlich), in das Blut in der Menge von 0,001—0,003 (tödtlich) eingespritzt, in das Peritoneum in solchen von 0,01. Die Versuche führten leider nicht zu so genauen Resultaten, wie die mit dem Strychnin.

Nach einer Anzahl fruchtloser Bemühungen, den Zeitpunkt der beginnenden Ausscheidung zu bestimmen, glaubte ich, die Hoffnung aufgeben zu müssen, sichere Ergebnisse mittelst des angewendeten Verfahrens zu erhalten. Die Darstellung der Art und Weise, wie der Urin untersucht worden, kann ein Urtheil über den Werth meiner Angaben möglich machen. Wurde der 10 bis 20 Minuten nach der Brucinvergiftung entleerte Harn unter die Haut von Fröschen gebracht, so blieben alle schädlichen Wirkungen aus. Sammelte ich aber während mehrerer Stunden abgesonderten Urin und wurde ich so in den Stand gesetzt, grössere Mengen unter die Haut der Frösche zu bringen, so liess sich die Anwesenheit des Brucins durch die Einführung der Flüssigkeit unfehlbar nachweisen.

Man sieht, dass die in der kurzen Zeit von 20—30 Minuten abgesonderte Harnmenge zu wenig Brucin enthält, um Vergiftungszeichen in Fröschen hervorzurufen.

Die Zeit, zu welcher sich das Brucin durch den Harn auszuscheiden beginnt, lässt sich nicht genau angeben, weil nur die grösseren, während längerer Zeit gesammelten Harnmengen, die für den Nachweis des Brucins nöthigen bedeutenderen Mengen enthalten.

Ich glaubte zuerst, nach den Angaben von Bouschardat[1]) und Tardieu[2]) in einer Jod-Jodkalium-Lösung ein Mittel zu haben, das Brucin im Urine nachzuweisen. Dieses Verfahren scheiterte aber an dem besonderen Verhalten des Kaninchen-

[1]) Bulletin d. Thesap. LXI. Dec. 1861. S. 360.

[2]) Etude sur l'Empoisonement. Paris 1867.

harns zu der genannten Lösung. Er wurde durch sie so sehr getrübt, dass man eine etwa vorkommende Fällung des Brucins zu erkennen nicht im Stande war.

Veratrin.

Um den Zeitpunkt des Beginnes der Ausscheidnng des Veratrin durch den Harn zu bestimmen, lagen zwei Methoden vor: die eine ist die von Massing[1]), der seine Versuche an Katzen anstellte und das reine Alkaloid aus dem Harne des vergifteten Thieres gewann. Er gebrauchte Salzsäure als Reagens und konnte dadurch noch 0,000017 Grm. Veratrin nachweisen. Das zweite Verfahren ist das von Prevost[2]). Er bemühte sich, das Veratrin im Harne des Versuchsthieres (eines Hundes) dadurch nachzuweisen, dass er den Urin bis zur Syrupconsistenz verdampfte und ein erbsengrosses Stück unter die Haut des Frosches brachte. Die Erscheinungen der Veratrinvergiftung treten dann deutlich hervor.

Ich habe dieses letztere Verfahren insofern abgeändert, als ich den veratrinhaltigen Harn ohne Abdampfung unter die Haut des Frosches einspritzte.

Die Injection von 0,000015 Grm. Veratrin hatte zur Folge, dass der Frosch zuerst in Aufregung gerieth, später jedoch wiederum allmälig ruhiger wurde. Er zeigte dann die Eigenthümlichkeit, dass der Kopf gesenkt und der Nacken gewölbt erschien. Berührte man ihn, während er sich in dieser Stellung befand oder reitzte man ihn sonst in irgend einer Weise, so senkte er sich, so dass er seine Unterlage mit dem Bauche berührte, und streckte die Hinterbeine (etwa 1½ Stunden nach der Einspritzung). Liess man einen stärkeren Reiz wirken, so wurde der Frosch von einem Anfalle von Starrkrampf ergriffen, warf sich auf den Rücken, streckte die Vorderbeine

[1]) Dissertation Dœpat. 1868.

[2]) Recherches experimentales relatives à l'action de la Veratrine Prevost Paris 1867.

und kreuzte sie dann allmälig über der Brust. Fibrillaeres Muskelzittern, welches schon mit dem Anfalle begann und während der ganzen Dauer desselben anhielt, setzte sich noch eine Zeit lang nach demselben fort.

Das Thier öffnete bisweilen den Mund, als wenn es von starken Uebelkeiten befallen wäre. War der Anfall vorüber, so nahm allmälig der Frosch die vorige Haltung an. Seine Hinterbeine erschienen steiff und die Bewegungen derselben mühsam und träge.

Das Erregungsstadium, welches die Scene eröffnete, ging allmälig in Unempfindlichkeit über. Die Lähmung machte dabei sichtliche Fortschritte. Ist sie noch nicht zu stark ausgebildet, so kann man die charakteristischen Krämpfe durch Reizung des blossgelegten Ischiadicus hervorrufen. Die Lähmung ist nach Gaben von 0,000015 Grm. nie vollständig und hält nicht länger als 1½ Stunden an. Grössere Gaben von 0,00008 bedingen die geschilderten Symptome und eine vollständigere und anhaltende Lähmung, die selbst zwei bis drei Tage fortdauern kann. Fängt das Thier sich zu erholen an, so spielen sich die vorhergenannten Erscheinungen noch einmal in umgekehrter Ordnung ab. Prevost hat dieses schon im Jahre 1867 bemerkt.

Gehen wir zu den Kaninchen über, so wollen wir zunächst die Symptome, welche das Veratrin erzeugt, kurz angeben. Das Thier wird nach Einführung des Giftes unruhig, macht heftige Bewegungen und scheint an Schmerzen zu leiden (öfters besonders nach der Einführung in das Unterhautzellgewebe). Das Herz schlägt schwächer und unregelmässig. Die Athmung wird oberflächlicher. Man bemerkt Schluck- und Brechbewegungen. Die Absonderung des Speichels ist vermehrt. Die Unruhe wechselt später mit einem Schlummerzustande, bei dem die Augen geschlossen bleiben. Während dieser Zeit wird die Athmung seltener, aber tiefer und nachdrücklicher. Wurde das Thier losgebunden, so

schienen die Hinterbeine kurze Zeit paretisch zu sein. Krämpfe traten nur in wenigen Fällen auf. Ich sah sie hier bloss einige Male nach der Einspritzung in die Pleura und in das Blut. Sie erschienen als tetanische oder als klonische, je nachdem das Gift das Thier tödtete oder nicht.

In allen Fällen, in welchen die Vergiftung so weit ging, dass das Thier von Brechbewegungen heimgesucht wurde, trat auch Trismus ein, und dieser leitet die Krämpfe in allen Fällen, in denen sie überhaupt vorkommen, ein.

Ich muss noch bemerken, dass das Veratrin die Harnabsonderung wenigstens in den ersten fünf bis sechs Stunden vermindert. Es kann auch zu Blutungen aus der Harnblase kommen. Das durch den Urin ausgeschiedene Veratrin wurde durch das schon erwähnte physiologische Reagens erkannt. Der Zeitpunkt seines Auftretens im Harne ward dadurch bestimmt, dass der unter die Haut des Frosches gebrachte Harn die schon früher beschriebenen Vergiftungserscheinungen hervorrief.

Die nachfolgende Tabelle kann übrigens zeigen, dass die Zeit der Ausscheidung in hohem Grade schwankt.

Ort der Einführung.	Zahl der Versuche.	Maximum.	Minimum.	Mittel.
Subcutane	8	160	80	111,5
Brusthöhle	8	57	32	45,7
Bauchhöhle	9	110	30	59,1
Magen	5	208	100	139,6
Conjunctiva	5	110	80	94,0
Blut	6	10	5	6,6

Das Veratrin geht in sehr unregelmässiger Weise in den Harn über. Eine Harnprobe gibt bisweilen die Vergiftungserscheinungen und eine nachfolgende nicht. Wir dürfen daher vermuthen, dass der Uebergang zu gewissen Zwischenzeiten gänzlich mangelt oder nur in sehr beschränkten Mengen erfolgt. Die Ausscheidung schien endlich nach 38 Stunden vollendet zu sein.

Apomorphin.

Obwohl die physiologischen Wirkungen dieses Alkaloids in neuester Zeit von verschiedenen Forschern ausführlich verfolgt wurden, so hat man doch noch nicht näher untersucht, ob und welche Veränderungen es in dem Organismus erleidet und auf welchem Wege es aus demselben austritt.

Ich werde in den Grenzen meiner Arbeit bleiben und mich daher auf den Harn beschränken.

Ich bediente mich bei meinen Versuchen sowohl des reinen Alkaloids, als auch des salzsauren Präparates. Beide wurden in einer wässerigen Lösung 1 : 30 angewendet. Ich vergiftete mit ihr Frösche in der Hoffnung, sie als Entdeckungsmaterial benutzen zu können, besonders, da die Wirkungen welche das Apomorphin an diesen Thieren erzeugt, noch nicht vollständig bekannt zu sein scheinen.

Nach der Injection von 0,001—0,0015 Gramm des salzsauren Apomorphins bemerkt man keine besonderen Erscheinungen während ungefähr einer halben Stunde. Die Lähmung beginnt später allmälig aufzutreten. Ist sie noch nicht vorgeschritten, was ungefähr nach $1^1/_2$ Stunden stattfindet, so liegt der Frosch flach auf dem Bauche, die Hinterbeine halb gestreckt und oft übereinandergeschlagen. Lässt man dann einen Reiz einwirken, so verfällt das Thier in Starrkrämpfe, welche denen nach Morphinvergiftungen sehr ähnlich sind. Die Empfänglichkeit für diese hielt bisweilen zwölf Stunden lang an. Die Erscheinungen widerholten sich in ziemlich gleicher Weise bei sechs Fröschen.

Eine andere Versuchsreihe lieferte insofern abweichende Ergebnisse, als die Lähmungen schwächer ausfielen und weniger lang anhielten. Es ereignete sich sogar, dass alle Krämpfe vollkommen ausblieben. Man kann sich vielleicht diese Verschiedenheit der Wirkungsweise des gleichen Präparates daraus erklären, dass die Lösung der ersten Versuchsreihe 10

Tage alt, die hingegen, welche zur zweiten diente, frisch bereitet war.

Das Alkaloid als solches ruft noch geringere Erscheinungen an Fröschen hervor, als wir sie in der zweiten Versuchsreihe beobachteten. Diese unsichere und wenig hervortretende Wirkung des Apomorphins veranlasste mich, noch ein anderes zuverlässigeres Mittel zur Entdeckung im Harne aufzusuchen. Ich nahm nämlich meine Zuflucht zur chemisch reinen contretrirten Salpetersäure. Sie soll eine Apomorphinlösung nach der Angabe von Dibkowsky[1]) blutroth färben und beim Kochen in gelb übergehen. Meine Versuche ergaben dabei, dass dieses Reagens noch 0,00006 Gramm im Harne nachzuweisen im Stande ist. Eine so geringe Menge würde gar keine Wirkung im Frosche hervorrufen. Ein Urin, der so wenig Apomorphin enthält, giebt keine tiefrothe, sondern eine Rosafarbe, die in wenigen Minuten dunkler (röther) wird. Bei grösserem Gehalte an Apomorphin erscheint jedoch auch der Urin nach einem Zusatze von Salpetersäure schmutzig roth gefärbt.

Der normale alkalisch reagirende Kaninchen-Harn, der kein Apomorphin enthält, gab nie mit Salpetersäure eine rothe Färbung, wogegen ein sehr concentrirter, nach langem Hungern sauer reagirender Harn, der eine Trübung zeigte, die auf Zusatz von Säuren nicht verschwand, mit der Salpetersäure auch eine ähnliche schmutzigrothe Färbung bilden kann. Aus diesem Grund konnte auch die Salpetersäure nicht als sicheres Entdeckungs-Reagens auf Apomorphin dienen. Dasselbe lässt sich auch vom phosphormolybdensauren Natron sagen, das aber sonst eine sehr charakteristische und feine Reaction auf Apomorphin gibt (Dibkowsky).

Die belehrende Arbeit Harnak's[2]) über die physiologische Wirkung des Apomorphins an Kaninchen könnte mich zwar

[1]) *Dibkowsky*. Pharmakologie. 1873. (Russland. Kiew.)

[2]) Ueber die Wirkung des Apomorphins an Säugethieren und am Frosche. Archiv für experimentale Pathologie und Pharmakologie. 1874. Vol. II.

entheben, meine eigenen Versuche hier anzuführen, wenn nur nicht eine Angabe Harnak's zu einer abweichenden Darstellung nöthigte. Harnak erhielt nämlich viel nachdrücklichere Vergiftungserscheinungen mit verhältnissmässig kleinen Gaben. 0,02 Gramm riefen Krämpfe und Athmungsnoth hervor und tödteten zuletzt. Ich beobachtete dagegen andere Erscheinungen nach so geringen Gaben meines Präparates. Keiner meiner zahlreichen Fälle lief bei so kleinen Gaben tödtlich ab, selbst 0,066 Gramm salzsauren Apomorphins tödteten nur in einem Falle im Verlaufe einer Stunde. Nach einer subcutanen Einverleibung (½ Stunde nach der Fütterung) gerieth das Thier in Unruhe, wie wir es unten beschreiben werden. Hier folgte ein auffallender Collapsus, der Herzstoss wurde unfühlbar, die Respiration selten und mühsam, die Extremitäten schienen gelähmt. Dieser Zustand dauerte etwa 40 Minuten und ging endlich in den Tod über.

Gaben von 0,005—0,05 Gramm rufen im Allgemeinen folgende Symptome hervor: bedeutende Unruhe, welche sich durch unzweckmässige Bewegungen und krampfhafte Zuckungen ausdrückt, zuweilen Speichelfluss, Brechbewegungen, bei denen das Thier den Mund weit öffnet; nicht selten Peristaltik, Zittern des ganzen Körpers, Zähneknirschen, Herzstoss und Athmung frequent; oft Pupillenerweiterung, Nagen an allen Gegenständen. Die Kaninchen beissen bisweilen in ihre eigenen Beine und zwar hin und wieder mit solcher Heftigkeit, dass sie die Muskeln bis auf den Knochen durchbeissen. Dieser Zustand dauert beinahe eine Stunde und geht in eine somnolente Ruhe über. Diese Symptome sind bei jeder Applicationsweise die gleichen, nur wird noch Durchfall nach der Einspritzung in den Mastdarm manchmal erzeugt.

Bei der Application der Alkaloid-Lösung in Mengen von 0,03 in die Bauchhöhle und den Mastdarm waren manchmal keine der oben erwähnten Erscheinungen zu beobachten. Das Thier blieb ruhig in schlummerndem Zustand liegen. Frei

gelassen schienen die Hinterbeine etwas gelähmt, die Bewegungen mühsam. Die von mir angewendeten chemischen Reactionen zur Auffindung des Apomorphins im Harne sind leider zu wenig sicher, als dass es erlaubt wäre, einen Schluss aus meinen Versuchen zu ziehen. Es zeigte sich nämlich eine rothe Färbung des Harnes beim Zusatz von Salpetersäure bald (5—50 Minuten) nach der verschiedenartigen Einverleibung des Apomorphin. Diese Reaction gab der Harn während 2—3 Stunden, wo sie wieder verschwand. Aber wie schon oben angegeben, kann der apomorphinlose Harn manchmal eine ganz ähnliche Reaction zeigen, die gar nicht von der oben erwähnten zu unterscheiden ist. Die reine Darstellung des Alkaloids allein könnte die Frage lösen, was aber wegen leichter Zersetzlichkeit des Apomorphin einige Schwierigkeit darbietet.

Amygdalin.

Dieses Glycosid spaltet sich bekanntlich in Berührung mit Emulsin in Blausäure, Mandelöl und Zucker innerhalb weniger Sekunden. Diese Eigenschaft erleichterte sein Auffinden im Harne

Das Amygdalin geht rasch und unverändert in das Blut nach seiner Einführung über, wo man es nach den Angaben von Eulenburg bei subcutaner Application nach $3^1/_2$—4 Minuten, bei innerer Anwendung nach 14 Minuten entdecken kann. Es wird auch unverändert durch den Harn ausgeschieden, was schon Claude-Bernard[1]), Kölliker und H. Müller[2]) durch ihre Versuche nachgewiesen haben und Dr. E. Reymond[3]) in neuerer Zeit bestätigte. Alle jene Forscher finden, dass sich das

[1]) *Cl. Bernard.* De quelques particularités sur l'absorbtion. Union med. 1849. Tome III.

[2]) Verhandlungen der physikalisch-medizinischen Gesellschaft in Würzburg. B. VI. 1856.

[3]) Du dedoublement de l'amygdalin par l'emulsine dans le corps vivant. Dissertation. Lausanne. 1876.

Amygdalin nach innerer Anwendung rasch spaltet, wie es die Blausäurevergiftung anzeigt. Was meine Erfahrungen betrifft, so kann ich diese Angaben nur bestätigen. Von sieben an Kaninchen angestellten Versuchen bekräftigten vier die absolut tödtliche Wirkung des Amygdalins nach seiner Einführung in den Magen (in der Menge von 1,0 Gramm), drei hingegen liessen das Thier unversehrt.

Unterlag das Kaninchen, so trat der Tod unter den Erscheinungen der Blausäurevergiftung ein.

Nach Einführung des Amygdalins in den Magen bleiben die Kaninchen ganz ruhig liegen, und erst ungefähr nach 50 Minuten treten einige lebhafte, unzweckmässige Bewegungen ein; Athmung und Herzstoss werden sehr frequent, der Kopf wird immer nach hinten eingeschlagen. Dieser Zustand dauert 15—25 Minuten und geht in starkes Zittern, anfangs nur des Kopfes, später aber auch des ganzen Körpers über und plötzlich bricht ein Anfall von Starrkrampf aus. Derselbe wiederholt sich nach zwei Minuten weniger stark; aber nach demselben bleibt das Thier stark collabirt, Athmung und Herzstoss hatten sich in hohem Grade verlangsamt und wurden schwach; nach 20—30 Minuten hörten sie vollständig auf und das Thier starb 1½—2½ Stunden nach der Einführung des Amygdalins, bei Kaninchen sehr bald nach der Fütterung.

Es wurde Wasser zu dem Mageninhalte zugesetzt, unmittelbar nach dem Tode, das Ganze filtrirt und in zwei Portionen getheilt. Die eine wurde direkt auf Blausäure untersucht; sie gab in drei Fällen positive Resultate (bei Eröffnung der Bauchhöhle war auch ziemlich intensiver Bittermandelgeruch wahrzunehmen). Ich brachte die zweite Partie mit Emulsin zusammen. Sie zeigte einen sehr starken Bittermandelgeruch nach 1—2 Stunden. Die Blausäurereaction verrieth sich noch viel deutlicher, als in der ersten Abtheilung. In allen tödtlichen Fällen konnten wir mit Sicherheit auch während des

Lebens Amygdalin im Harne nachweisen und zwar ziemlich bald nach der Einführung desselben.

Drei andere Kaninchen, die 0,1 -0,4 Gramm Amygdalin bekamen, sind am Leben geblieben. Im Harne aber konnte man kein Amygdalin während 7—10 Stunden nachweisen. In einem Falle nur waren beim Zusatz von Emulsin leichte Spuren der Blausäure durch den Bittermandelgeruch zu entdecken. Es bestätigte sich somit, dass das Amygdalin in der Menge von 1,0 Gramm in den Magen eingeführt, zum Theil resorbirt und durch den Harn ausgeschieden, zum Theil aber langsam zersetzt wird und Blausäurevergiftung erzeugt. Der grösste Theil dagegen bleibt im Magen (noch während $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden) unverändert, und ist durch Zusatz von Emulsin nachweisbar. Das Amygdalin konnte nicht mit Sicherheit im Harne nach Einführung in den Mastdarm aufgefunden werden. Wurde es auf anderen Wegen in der Menge von 0,03—0,3 angewendet, so äusserten sich keine merklichen Vergiftungserscheinungen. Die Thiere waren höchstens etwas ruhiger als sonst. Nur ein Kaninchen unterlag bei der Einführung des Amygdalins in die Bauchhöhle in der Menge von 1,0. Die Todesart war nicht wie bei der Blausäurevergiftung. Es traten auch am Ende keine Starrkrämpfe sondern blos einige clonische Krämpfe ein. Der Tod ist auch sehr langsam während 3 Stunden eingetreten. Bei der Section war auch kein Bittermandelgeruch wahrzunehmen, so dass hier der Tod vielleicht durch direkte Amygdalinvergiftung zu erklären war, eine Deutung, die auch Th. Husemann[1]) zugiebt.

Es wurde immer eine neutrale wässerige Lösung des Amygdalins gebraucht. Der entleerte Harn wurde mit frisch bereitetem Emulsin versetzt und während einigen Stunden an einem warmen Orte stehen gelassen. Enthielt er Amygdalin,

[1]) Handbuch der Arzneimittellehre von Dr. Th. Hüsemann. II. Band. 1875. Seite 1137.

so konnte man schon nach 2—3 Stunden den charakteristischen Bittermandelgeruch erkennen, dann wurde diese Masse destillirt und der Reaction auf Blausäure unterworfen. Kleine Spuren des Amygdalins aber gaben sich nur durch Bittermandelgeruch zu erkennen. Die Ausscheidung des Amygdalins geht allmälig vor sich. Hat sie ihr Maximum erreicht, so bleibt sie einige Zeit lang auf nahezu gleicher Höhe und verschwindet zuletzt allmälig nach 4½ Stunden. Als erste Zeit der Ausscheidung nach verschiedenartiger Einverleibung ergab sich:

Ort der Einführung.	Zahl der Versuche.	Maximum.	Minimum.	Mittel.
Subcutane	7	35	15	25,1
Brusthöhle	7	26	12	18,7
Bauchhöhle	7	25	15	17,5
Magen	5	45	15	31,0
Blut	7	5	2	3,4

(Tabelle Nr. IV.)

Salicin.

Das Salicin ist in neuester Zeit von mehreren Forschern auf seine Umwandlungen im Organismus und auf seine Ausscheidungsart untersucht worden. Ich erwähne hier nur einige der wichtigsten der hierher gehörenden Angaben. Nach Falk [1]) verhält sich das Salicin verschieden in dem Organismus der mannigfachen Säugethiere. Es scheint in Hunden unverändert in das Blut überzugehen und auch als solches im Harne aufzutreten. Man bemerkt dagegen bei den Menschen und den Kaninchen, dass der Urin verschiedene Zersetzungsprodukte enthält. Lehmann glaubte nach seinen Erfahrungen, dass die Zerlegung im Blute zu Stande kommt. Hatte er Salicin in das Blut gespritzt, so fand sich nach Kurzem Salicylwasserstoff im Harne vor. Die Zersetzung des Salicins

[1]) Die Pflanzenstoffe von Dr. Aug und Dr. Th. Hüsemann. 1871. S. 963.

im menschlichen Organismus behauptet auch Prof. v. Nencki. [1]) Dieser Forscher nimmt an, dass das Salicin sich in Glycose und Salygenin spaltet; dieses tritt dann als Salicylursäure aus.

Was die Dauer der Ausscheidung anbetrifft, so glaubt Scheffer, [2]) dass das Salicin, wenn es unverändert davon geht, während 48 Stunden im Harne nachweisbar ist. Die Umwandlungsprodukte dagegen verschwinden in ihm schon nach 22 Stunden.

Ich habe das Salicin in wässeriger Lösung gebraucht. Ich begann damit, nur Salicinmengen von 0,01 Gramm auf verschiedenen Wegen den Kaninchen beizubringen. Allein diese Gaben liessen weder Salicin noch irgend eines seiner Umwandlungsprodukte mit Sicherheit im Harne nachweisen. Beim Zusatz von $Fe^2\ Cl^3$ bildete sich zwar eine leichte schmutzigviolette Färbung, die aber sogleich verschwand, während die Flüssigkeit eine braunrothe Farbe annahm, so dass aus dieser Reaction kein sicherer Schluss zu ziehen war. Grössere Mengen des Salicin aber von 0,8—2,0 Gramm erleiden im Körper eine Zersetzung, und im Harn sind mit Sicherheit seine Umwandlungsprodukte mittelst Eisenchlorid durch violette Färbung zu constatiren. Die Ausscheidung dauerte im Mittel 20 Stunden.

Nach der Einführung kleinerer Mengen in Kaninchen war nichts Besonderes zu beobachten; bei grösseren hingegen verrieth sich in zwei Fällen ein Stadium der Aufregung und Zittern der Extremitäten. Der Harn wurde jedes Mal auf Salicin und seine Umwandlungsprodukte geprüft. Für die erstere Untersuchung wurde der Urin mit Emulsin versetzt und an einem warmen Ort während einiger Stunden hingestellt. Die

[1]) Die Oxidation der aromatischen Verbindungen im Thierkörper. Dissertation. Berlin 1870.

[2]) *Wilh. Scheffer.* Das Salicin. Eine pharmaco-logische Monographie. Marburg. 1860.

Reaction gab nur negative Resultate. Treten die Umwandlungsprodukte im Harne auf, so lässt sich die violette Färbung des Urins nach einem Zusatze von Eisenchlorid als Zeichen von Salicylsäure oder Salicylursäure deuten.

Wir haben uns nur auf die subcutane Application, auf die Einverleibung durch die Bauchhöhle, Brusthöhle und den Magen beschränkt. Die Einführung in den Kreislauf gab keine sicheren Resultate im Beginn der Auscheidung, weil wegen der gleichzeitigen Einführung grosser Mengen Wasser in das Blut (Salicin löst sich in 20 Theilen Wasser) hiebei das letzte (Blut) immer in den Harn übertrat und so die Reaction auf Eisenchlorid hinderte.

Den Beginn der Ausscheidung bei den verschiedenartigen Einverleibungsweisen giebt die folgende Tabelle im Einzelnen an:

Ort der Einführung.	Zahl der Versuche.	Maximum.	Minimum.	Mittlere.
Subcutane	5	55	18	31,6
Brusthöhle	5	28	15	20,2
Bauchhöhle	5	30	15	23,0
Magen	7	50	26	35,8

Die Tabelle V enthält nur diejenigen Versuche, welche zu positiven Ergebnissen geführt haben.

Es lassen sich aus den mitgetheilten Resultaten folgende Schlüsse ziehen:

1. Nach verschiedenartiger Einverleibung wurden das Blutlaugensalz, das Strychnin, Brucin, Veratrin und Amygdalin unverändert durch den Harn aus dem Organismus ausgeschieden. Das Salicin zersetzt sich nach einiger Zeit und nur dessen Umwandlungsprodukte sind im Harne nachzuweisen.

2. Der Beginn der Ausscheidung ist grossen Schwankungen bei verschiedenen Thieren und selbst in dem gleichen Thier, bei ein und derselben Art der Einführung unterworfen.

Sie beginnt unter sonst gleichen Nebenbedingungen in kleinen Thieren und bei grösseren Mengen der eingeführten Substanz früher als in grossen und bei geringeren Mengen.

3. Die Verdauung hat, obwohl nicht immer, doch häufig, insofern einen Einfluss auf die Raschheit der Ausscheidung verschiedener Substanzen, als dieselben um so früher im Harne nachzuweisen sind, je früher nach der Fütterung sie an andern Körperstellen als dem Magen beigebracht wurden. Nur bei der Application durch den Magen verhält es sich gerade umgekehrt, wenn auch bei Kaninchen wegen stätiger Ueberfüllung ihres Magens mit Nahrungsmitteln, ganz genaue Untersuchungen darüber sich nicht anstellen liessen.

4. Vergleicht man die Ausscheidungszeiten der verschiedenen Körper unter einander, so findet man, dass am frühesten das Blutlaugensalz, dann das Amygdalin und das Salicin, hierauf Veratrin und zuletzt das Strychnin im Harne nachzuweisen ist. Daraus geht hervor, dass zuerst die Salze, dann die Glycoside und am spätesten die Alkaloide in den Harn übertreten.

5. Die Raschheit der Resorption der Alkaloide bedingt auf keine Weise eine schnelle Ausscheidung derselben.

6. Alle angeführten Substanzen werden nach ihrer unmittelbaren Einführung in das Blut am schnellsten ausgeschieden, dann folgt die Einverleibung in die serösen Höhlen, hierauf die in die Bindehaut und in das Unterhautzellengewebe. Die Ausscheidung tritt nach der Einführung in den Magen am spätesten ein. Was die Resorption und die Auscheidung der Substanzen bei der Einführung in den Mastdarm betrifft, so lieferten alle Körper nur zweifelhafte Ergebnisse. Man darf daher annehmen, dass sich der Mastdarm zu verschiedenen Körpern verschieden verhält, und wenn er eine Resorptionsfähigkeit besitzt, so kann sie, wenigstens für oben genannte Körper, nur sehr gering sein.

7. Die Ausscheidung der Substanz, wenn sie nur einmal begonnen hat, erscheint bei dem Blutlaugensalze und den Glycosiden anhaltend. Sie wird hingegen beim Alkaloide durch Zwischenzeiten unterbrochen, in denen der ausgeschiedene Harn ganz frei von den eingeführten Körpern zu sein scheint. Die Ausscheidung derselben findet ausserdem in sehr ungleichen Mengen statt. Sie dauert viel länger als die der Glycoside.

8. Die physiologischen Versuche, welche ich zum Nachweis des Strychnins und des Veratrins vornahm, lassen ohne allen Zweifel schliessen, dass die durch diese Methode erhaltenen Uebergangszeiten die ganze Dauer der Ausscheidung dieser Stoffe umfassen, und dass die letzten vollständig nur durch den Harn entfernt werden. Dasselbe lässt sich auch vom Amygdalin und Blutlaugensalz wegen ihrer ebenso empfindlichen chemischen Reaction sagen. Was hingegen das Brucin und Salicin betrifft, so können wir leider nicht dasselbe behaupten, weil hier hinreichend empfindliche Reactionen mangeln. Bei der Einführung kleiner Dosen von Salicin erhielten wir nur zweifelhafte Resultate, und erst bei grösseren Mengen konnten wir seine Umwandlungsprodukte durch Eisenchlorid im Harne nachweisen, was aber nicht beweist, dass die kleineren Mengen nicht dasselbe Schicksal erleiden, wie die grösseren. Was das Apomorphin betrifft, so glaube ich, dass hier eine genauere Untersuchung der Veränderungen, welche es im Körper erleidet, nöthig ist, um wissen zu können, ob dasselbe unzersetzt oder nur zum Theil unter andern Formen ausgeschieden wird. Ich bin aber weit entfernt, die Ausscheidung des Apomorphins durch den Harn als sicher zu betrachten.

Um aus den angegebenen Werthen ganz genau die wahren Zeiten der Ausscheidung zu bekommen, muss man nur die Zeit, welche der Harn für den Uebergang aus den Nieren in die Blase und von da durch den Katheter nach Aussen in Anspruch nimmt von denselben abziehen.

Tabelle Nr. I.

Zahl der Versuche.	Körpergewicht der Thiere.	Zeit nach Futterung. St. M.	Eingeführte Gabe.	Ort der Einführung.	Zeit der Einführung. St. M.	Erscheinen im Urin. Erstes Erscheinen. Min.	Maximum des Erscheinen. St.	Letztes Erscheinen. St.
1	1875,0	2 —	0,005	Subcutan	5 7	48	83	—
2	2125,0	7 30	0,01	„	3 45	30	68	—
3	2125,0	1 —	0,012	„	8 55	26	95	9
4	1375,0	— 45	0,02	„	3 35	10	75	10
5	1750,0	— —	0,02	„	6 5	23	115	—
6	2125,0	12	0,032	„	4 25	15	40	11
7	2125,0	19 —	0,035	„	12 25	25	75	12
8	1875,0	— —	0,035	„	5 35	20	55	—
9	1875,0	3 —	0,04	„	3 38	21	—	12
1	2125,0	5 —	0,005	Brusthöhle	3 2	18	108	7
2	2125,0	1 —	0,001	„	12 52	17	58	8
3	2250,0	9 —	0,01	„	5 54	20	51	8
4	2250,0	8 —	0,01	„	7	16	60	10
5	1200,0	4 —	0,01	„	5 20	18	80	9
6	2250,0	3 —	0,02	„	2 34	21	46	—
7	2125,0	— 10	0,032	„	11 45	27	85	9
8	2100,0	— 30	0,032	„	10 28	19	52	—
1	1150,0	10 —	0,01	Bauchhöhle	9 35	20	25	8
2	2250,0	12 —	0,01	„	12 15	18	45	—
3	2250,0	5 —	0,02	„	5 10	19	60	10
4	2125,0	2 —	0,02	„	3 14	18	101	10
5	2000,0	7 —	0,03	„	10 28	12	47	—
6	2000,0	3 —	0,03	„	8 25	12	45	12

7	2125,0	— 20	0,032	„	4 10	10	50	12
8	2250,0	— 40	0,032	„	10 54	11	61	—
1	2000,0	4 —	0,01	Conjunctiva	11 57	31	—	—
2	2000,0	2 —	0,01	„	3 6	44	–	10
3	2150,0	5 —	0,01	„	6 15	35	100	12
4	2250,0	2 —	0,01	„	11 56	37	—	—
5	2000,0	— 20	0,01	„	12 15	28	95	9
6	2050,0	— —	0,01	„	3 47	25	—	11
7	2050,0	7 —	0,02	„	11 30	38	120	—
8	2150,0	5 —	0,02	„	4 20	29	—	8
1	2150,0	6 —	0,01	Blut	5 48	8	25	—
2	2250,0	12 —	0,01	„	9 20	8	30	8
3	2000,0	1 50	0,01	„	4 30	7	30	10
4	1900,0	— 40	0,02	„	2 —	5	20	—
5	2250,0	— 10	0,02	„	10 11	6	25	7
6	2125,0	2 —	0,025	„	3 45	6	25	10
7	1150,0	3 —	0,025	„	4 20	5	26	10
8	2100,0	8 —	0,025	„	3 20	6	33	—

Tabelle Nr. II.

Zahl der Versuche.	Körpergewicht der Thiere.	Zeit nach Fütterung. St. M.	Eingeführte Gabe.	Ort der Einführung.	Zeit der Einführung. St. M.	Erscheinen im Urin. Erste Vergiftung. Min.	Erstes Erscheinen. Min.	Letztes Erscheinen. St.	Tod in Min.
1	2250,0	— 30	0,0003	Subcutan	5 55	15	360	32	—
2	2250,0	— —	0,0004	"	8 58	12	320	35	—
3	1750,0	12 —	0,0006	"	7 —	15	345	40	—
4	2200,0	— 30	0,0008	"	10 50	10	265	50	—
5	2000,0	7 —	0,001	"	8 10	17	330	53	—
6	3000,0	— 15	0,0016	"	7 20	15	220	48	—
7	2100,0	2 —	0,0025	"	11 50	1	—	—	17
8	2000,0	4 —	0,005	"	10 20	½	—	—	4
1	2750,0	— —	0,0004	Brusthöhle	8 25	15	195	40	—
2	3000,0	3 —	0,0004	"	10 20	12	225	48	—
3	1750,0	— 15	0,0006	"	8 35	4	—	—	10
4	1150,0	— 30	0,0008	"	11 50	—	140	48	—
5	3000,0	8 —	0,0008	"	10 20	10	220	50	—
6	2000,0	— 15	0,001	"	9 —	8	210	57	—
7	1750,0	9 —	0,001	"	11 40	½	—	—	2
8	2500,0	8 —	0,0016	"	11 10	1	—	—	25
9	2000,0	12 —	0,0005	"	7 20	8	230	—	—
1	2500,0	5 —	0,0004	Bauchhöhle	10 27	10	230	44	—
2	2125,0	10 —	0,0004	"	7 25	18	225	48	—
3	2100,0	6 —	0,0008	"	11 15	15	180	43	—
4	1750,0	3 —	0,0008	"	3 5	10	155	—	—
5	2250,0	4 —	0,0009	"	10 50	10	220	50	—
6	2250,0	12 —	0,001	"	11 10	30	201	58	—
7	2000,0	10 —	0,001	"	9 8	5	— —	—	16

8	1750,0	2 —	0,0016	"	7 20	4	—	—	15
1	2700,0	2 —	0,0002	Conjunctiva	3 10	18	130	—	—
2	2250,0	4 —	0,0004	"	11 25	20	140	46	—
3	3000,0	12 —	0,0006	"	8 25	20	100	50	—
4	1750,0	5 —	0,0008	"	3 10	20	85	45	—
5	2000,0	6 —	0,001	"	3 48	18	88	40	—
6	2100,0	1 —	0,0014	"	11 50	25	90	—	—
7	2200,0	5 —	0,0016	"	12 23	10	67	52	—
8	2000,0	1 —	0,0016	"	9 20	5	60	48	—
						Sekunden.			
1	2000,0	12 —	0,0002	Blut	9 25	12	8	48	—
2	2000,0	1 —	0,0004	"	11 35	10	6	45	—
3	2100,0	3 —	0,0005	"	9 5	25	8	40	—
4	2125,0	12 —	0,0008	"	2 42	20	6	—	15
5	2150,0	8 —	0,0008	"	8 45	15	5	—	25
6	2250,0	6 —	0,001	"	9 50	20	5	—	5
7	2500,0	2 —	0,0016	"	10 25	10	5	—	5
8	2500,0	— 30	0,0016	"	11 —	20	4	—	4

Tabelle Nr. III.

Zahl der Versuche.	Körpergewicht der Thiere.	Zeit nach Futterung. St. M.	Eingeführte Gabe.	Ort der Einführung.	Zeit d. Einführung. St. M.	Erste Symptome der Vergiftung. Min.	Erscheinen im Urin. Erstes Erscheinen. Min.	Erscheinen im Urin. Letztes Erscheinen. St.	Tod. Min.
1	2000,0	4 —	0,002	Subcutan	5 20	18	120	—	—
2	2500,0	8 —	0.0025	"	7 10	20	115	40	—
3	2000,0	2 —	0,003	"	8 —	15	120	—	—
4	2000,0	— 20	0,0035	"	8 5	20	80	35	—
5	1500,0	1 —	0,004	"	10 27	20	120	40	—
6	2500,0	17 —	0,0045	"	3 —	18	160	48	—
7	2050,0	— 5	0,005	"	10 8	15	92	40	—
8	2100,0	— 10	0,006	"	12 20	15	85	—	120
1	1500,0	4 —	0,0015	Brusthöhle	9 28	3	55	—	—
2	2000,0	7 —	0,002	"	10 7	2	50	18	—
3	2000,0	5 —	0,002	"	8 —	1	57	—	—
4	2200,0	1 30	0,0025	"	10 50	2	45	—	—
5	2000,0	1 —	0,003	"	3 45	1½	40	28	—
6	2500,0	10 —	0,0035	"	9 28	½	39	—	—
7	3000,0	12 —	0,004	"	8 20	½	48	38	—
8	2500,0	— 10	0,004	"	7 50	1½	32	32	—
1	2000,0	— 20	0,0015	Bauchhöhle	2 8	-		—	—
2	2500,0	12 —	0,002	"	9 10	—	120	22	—
3	2050,0	2 —	0,002	"	10 15	—	85	—	—
4	2750,0	8 —	0,0025	"	4 45	20	80	—	—
5	2050,0	6 —	0,0027	"	2 40	17	55	—	—
6	2000,0	7 —	0,003	"	4 15	12	60	26	—
7	2200,0	4 —	0,0035	"	12 35	12	45	38	—
8	2000,0	— 10	0,004	"	10 53	10	30	31	—

9	2000,0	10 —	0,004	"	5 28	6	57	27	—
1	2100,0	1 —	0,005	Magen	10 25	35	155	—	—
2	2250,0	3 —	0,006	"	8 5	25	116	29	—
3	2000,0	2 —	0,006	"	12 —	18	120	36	—
4	3000,0	— 10	0,007	"	2 15	24	208	40	—
5	1500,0	5 —	0,008	"	7 —	15	100	—	1 60
1	2500,0	5 30	0,001	Conjunctiva	3 15	2	95	—	—
2	2100,0	3 —	0,002	"	3 35	5	85	23	—
3	3000,0	12 —	0,002	"	7 10	3	110	—	—
4	2500,0	— 20	0,003	"	8 5	2	100	29	—
5	2100,0	— 10	0,003	"	2 —	4	80	—	—
1	2200,0	1 15	0,0006	Blut	2 45	2	10	15	—
2	2000,0	— 10	0,001	"	4 20	2	— 6	18	—
3	1750,0	10 —	0,0015	"	5 —	½	6	20	—
4	2150,0	3 —	0,002	"	11 15	1	6	18	—
5	2500,0	— 30	0,0025	"	9 55	1	5	24	—
6	2000,0	1 —	0,003	"	4 —	½	6	—	15
7	2500,0	2 —	0,0035	"	3 52	½	—	—	7
8	2000,0	8 —	0,004	"	2 10	¼	—	—	4

Tabelle Nr. IV.

Zahl der Versuche.	Körpergewicht des Thieres.	Zeit nach Fütterung. St. M.	Eingeführte Gabe.	Ort der Einführung.	Zeit der Einführung. St. M.	Erscheinen im Urin. Erstes Erscheinen. Min.	Maximum des Erscheinen. St.	Letztes Erscheinen. St. Min.	Tod um St.
1	2500,0	1 —	0,06	Subcutan	12 15	25	40	6 —	—
2	2500,0	5 —	0,066	"	1 40	30	40	5 —	—
3	2500,0	3 —	0,1	"	12 10	30	50	4 20	—
4	3000,0	2 —	0,1	"	1 55	22	40	5 —	—
5	2000,0	12 —	0,1	"	7 10	35	35	4 30	—
6	1500,0	7 —	0,2	"	5 20	19	25	4 —	—
7	1500,0	— 30	0,3	"	11 35	15	30	8 —	—
1	2000,0	3 —	0,1	Brusthöhle	3 20	20	40	— —	—
2	2250,0	8 —	0,1	"	9 42	26	45	4 30	—
3	2050,0	— 10	0,1	"	11 15	20	50	5 —	—
4	1500,0	— 30	0,2	"	2 10	18	35	5 40	—
5	2000,0	7 —	0,2	"	11 —	15	30	5 —	—
6	2500,0	— 10	0,3	"	11 20	12	35	7 —	—
7	3000,0	12 —	0,3	"	7 10	20	25	6 30	—
1	2000,0	— 50	0,065	Bauchhöhle	12 10	25	35	— —	—
2	2150,0	4 —	0,1	"	6 38	18	38	3 —	—
3	2200,0	10 —	0,2	"	4 —	15	35	6 30	—
4	2500,0	8 —	0,2	"	9 22	15	25	7 20	—
5	3000,0	— 10	0,3	"	7 5	18	35	7 30	—
6	2000,0	— 30	0,3	"	8 —	17	40	8 30	—
7	2500,0	5 —	1,0	"	7 15	15	20	— —	10 20
1	1500,0	— —	1,0	Magen	8 45	25	40	— —	9 55
2	3000,0	— 10	1,0	"	7 30	30	50	— —	9 15
3	2000,0	2 —	1,0	"	4 15	15	—	— —	5 40

4	1500,0	— 20	0,1	"	8 10	—	—	— —	—
5	2000,0	— —	0,2	"	7 5	—	—	— —	—
6	2000,0	2 —	0,4	"	11 15	45 ?	—	— —	—
7	3000,0	— 30	0,8	"	11 45	40	—	— —	2 15
1	1750,0	— 40	0.03	Blut	9 5	5	20	— —	—
2	2550,0	1 —	0,033	"	10 25	5	15	3 20	—
3	1500,0	— —	0,1	"	10 20	3	8	3 10	—
4	2500,0	12 —	0,1	"	2 55	2	5	3 —	—
5	3000,0	5 —	0,1	"	7 30	3	10	3 30	—
6	2000,0	2 —	0,1	"	7 35	4	6	3 15	—
7	2500'0	10 —	0,1	"	10 5	2	4	3 5	—

Tabelle Nr. V.

Zahl der Versuche.	Körpergewicht der Thiere.	Zeit nach Fütterung. St. M.	Eingeführte Gabe.	Ort der Einführung.	Zeit der Einführung. St. M.	Erscheinen im Urin. Erstes Erscheinen. Min.	Maximum des Erscheinen. In Stunden.	Letztes Erscheinen. In Stunden.
1	2000,0	1 30	0,8	Subcutan	9 10	25	2	10
2	2100,0	10 —	0,8	"	12 —	55	3	9
3	3000,0	12 —	1,0	"	7 25	40	$3^1/_2$	12
4	1750,0	— 10	1,0	"	3 —	18	2	8
5	2000,0	4 —	1,5	"	8 10	20	—	10
1	2100,0	2 —	0,6	Brusthöhle	8 —	—	—	—
2	3000,0	— 40	0,8	"	10 20	18	$2^1/_4$	8
3	2000,0	10 —	0,8	"	1 30	28	$3^1/_2$	9
4	1750,0	— —	1,0	"	7 —	15	2	8
5	2100,0	1 —	1,0	"	4 —	20	3	11
1	3000,0	12 —	0,8	Bauchhöhle	7 15	25	3	—
2	1750,0	5 —	0,8	"	12 —	30	$3^1/_2$	7

Zahl der Versuche.	Körpergewicht der Thiere.	Zeit nach Fütterung. St. M.	Eingeführte Gabe.	Ort der Einführung,	Zeit der Einführung. St. M.	Erscheinen im Urin. Erstes Erscheinen. Min.	Maximum des Erscheinen. In Stunden.	Letztes Erscheinen. In Stunden.
3	2100,0	— 10	1,0	Bauchhöhle	3 20	20	2	10
4	2000,0	12 —	1,0	"	11 —	25	—	—
5	3000,0	— 5	1,5	"	5 15	15	1¾	11
1	2500,0	12 —	0,8	Magen	9 10	30	3	10
2	2000,0	— 10	1,0	"	12 —	50	4	13
3	3000,0	1 —	1,5	"	4 —	42	3	12
4	2100,0	6 —	2,0	"	7 15	45	2½	15
5	2500,0	2 30	2,0	"	3 —	30	3	10
6	2000,0	12 —	2,0	"	8 10	26	—	10
7	1500,0	5 —	2,0	"	2 —	28	—	15

Vergleichs-Tabelle

für alle angewandten Körper in relativen Werthen berechnet. Die für das Blut geltende mittlere Zeit als Einheit.

Ort der Einführung.	Blutlaugensalz.	Strychnin.	Veratrin.	Amygdalin.	Salicin.
Blut	1,0	1,0	1,0	1,0	—
Brusthöhle	3,1	35,0	6,3	5,5	—
Bauchhöhle	2,4	34,7	8,9	5,1	—
Conjunctiva	5,3	16,3	14,4	—	—
Subcutan	3,9	52,8	16,8	7,3	—
Magen	—	—	21,1	9,1	—